



TITLE:

環境要因により獲得された生存優位性の次世代への継承メカニズム(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

岸本, 沙耶

CITATION:

岸本, 沙耶. 環境要因により獲得された生存優位性の次世代への継承メカニズム. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20522>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-12-31に公開

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	岸本 沙耶
論文題目	環境要因により獲得された生存優位性の次世代への継承メカニズム		
(論文内容の要旨)			
<p>生物は外界の多様なストレスに対して、内在性の防御機構によって対処している。ホルミシスとは、生物が低容量のストレスに曝された場合にもたらされる有益な生理現象を指す。これは、外的な刺激に応答して適応反応が誘導され、細胞あるいは個体としての生存力が向上することを意味する。望ましくない環境変化に適応することは、その個体を存続させるうえで不可欠であり、ホルミシスはその生存戦略の一端を担っているといえる。しかしながら、ホルミシスが種の存続にも寄与するべく世代を越えて継承されるのかどうかについては明らかではない。本研究において申請者は、線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> を用いた解析から、親世代で獲得したホルミシス効果が数世代にわたって受け継がれ、子孫の生存力を向上させることを見出した。発生過程において様々な低容量の環境ストレスに曝された線虫は、酸化ストレスやタンパク質毒性への耐性の上昇、つまりホルミシス効果を示していた。さらに、この効果は数世代にわたり継承され、非ストレス条件下で育った子孫の耐性を上昇させることが分かった。興味深いことに、ホルミシス効果の次世代への継承は、父親由来あるいは母親由来のどちらの場合においても誘導されることを見出した。これらの結果は、親世代で獲得した形質はある特定のエピジェネティックな情報を介して次世代へ受け継がれることを示唆している。そこで次に、ホルミシス効果の次世代への継承を担う分子メカニズムについて追究し、ヒストン H3 リジン 4 トリメチル化 (H3K4me3) 複合体の構成因子 WDR-5、転写因子 DAF-16 および HSF-1 をそれぞれノックダウンすると、次世代での酸化ストレス耐性上昇がみられなくなることが分かった。さらに、組織特異的なノックダウンを用いた解析により、WDR-5 の親世代から子世代に至るまでの生殖細胞での機能が、また DAF-16 と HSF-1 は親世代においての主に体細胞での機能が、ホルミシス効果の次世代への継承にとって重要であることが明らかになった。また、親世代および子世代のどちらにおいても、ホルミシス効果を発揮するためには、酸化ストレス応答を担う転写因子 SKN-1 が体細胞で機能することが必要であることが分かった。以上の結果から、申請者は次のような形質継承モデルを提唱する。(1) ストレスに曝された親世代では、体細胞の DAF-16 および HSF-1 と生殖細胞の H3K4me3 複合体のコミュニケーションを介してエピジェネティックメモリーの形成が誘導され、(2) 生殖細胞で H3K4me3 複合体によって、そのメモリーが世代を越えて維持されたのち、(3) 次世代において、生殖細胞のメモリーからのシグナル伝達が体細胞の SKN-1 に作用することでホルミシス効果がもたらされる。本研究によって、上述のような世代を越えた生殖細胞 - 体細胞間のコミュニケーションを基盤とした、ホルミシス効果の継承メカニズムの一端が明らかとなった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、低容量の環境ストレスによって親世代で獲得される生存優位性が、エピジェネティックな制御機構により数世代にわたって継承されることを明らかにした。申請者はまず、線虫を用いて、親世代で様々な環境ストレスを発生過程で与えた場合に酸化ストレス耐性の上昇（ホルミシス効果）を示すこと、さらにその効果がストレスを与えていない子孫へ受け継がれることを見出した。また、タンパク質毒性への耐性についても検討したところ、親世代で環境ストレスを与えた場合に耐性が上昇し、その後3世代にわたり継承されることを示した。次に申請者は、オス親にのみストレスを与える場合にも、その子世代の線虫において酸化ストレス耐性の上昇や寿命延長を示すことを明らかにした。この結果は、環境ストレスを与えた親世代の核内でエピジェネティックな変化が誘導されることが形質の継承に寄与していることを示唆している。さらに申請者は、親世代でストレスを雌雄同体にのみ与え、非ストレス条件下で飼育したオスと交配させる場合にも、その子世代でストレス耐性の上昇を示すことを見出した。続いて、獲得形質の継承メカニズムを調べるため、ヒストンH3K4me3の修飾を担う複合体に着目し、その構成因子WDR-5を親世代でノックダウンすることによってホルミシス効果の継承が抑制されることを発見した。また同様のノックダウンによる解析から、転写因子DAF-16及びHSF-1について親世代での機能が獲得形質の継承に必要であることを明らかにした。また、転写因子SKN-1に関しては、親世代及び子世代において酸化ストレス耐性を上昇させるために必要であることを見出した。次に、これらの因子の組織特異的ノックダウンによる影響を解析することにより、WDR-5は生殖細胞で、DAF-16及びHSF-1は親世代の体細胞組織で、SKN-1は親世代及び子世代の体細胞組織でそれぞれ機能していることを突き止めた。これらの結果から、獲得形質の次世代への継承において、生殖細胞と体細胞間の組織間コミュニケーションが分子メカニズムの基本的枠組みを担っていることが示唆された。したがって本論文は、生物学において、エピジェネティックな制御による獲得形質の継承という新規の概念に対して重要な知見を与えるものである。これら一連の研究において、申請者の持つ生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究遂行能力、及び生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見が示されていると判断できる。また、本論文は、論理的かつ一貫性をもって記述されていた。以上より、本論文は、博士（生命科学）の学位論文として価値のあるものと認めた。また、平成29年1月23日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、申請者を合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日